

Науменко Елена Алексеевна, заместитель директора по качеству, ООО «КДЦ «ФАРМБИОТЕСТ», ул. Орджоникидзе, 9, г. Рубежное, Украина, 93000
E-mail: naumenko@pharmbiotest.com

Резниченко Наталия Константиновна, заведующий лабораторией, Биоаналитическая лаборатория, ООО «КДЦ «ФАРМБИОТЕСТ», ул. Орджоникидзе, 9, г. Рубежное, Украина, 93000
E-mail: reznichenko@pharmbiotest.com.ua

Костюк Андрей Юрьевич, ведущий инженер, ООО «КДЦ «ФАРМБИОТЕСТ», ул. Орджоникидзе, 9, г. Рубежное, Украина, 93000
E-mail: kostyk.andrew@pharmbiotest.com.ua

Савяк Роман Прокопович, кандидат химических наук, консультант, ООО «КДЦ «ФАРМБИОТЕСТ», ул. Орджоникидзе, 9, г. Рубежное, Украина, 93000
E-mail: savjakr-2@yandex.ru

Олейников Дмитрий Сергеевич, консультант, ООО «КДЦ «ФАРМБИОТЕСТ», ул. Орджоникидзе, 9, г. Рубежное, Украина, 93000
E-mail: oleynikovds@yandex.ua

УДК 546.289:541.4:577.115.3:612.12
DOI: 10.15587/2519-4852.2017.91071

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ ТА ОКСИЕТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЮ КИСЛОТАМИ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПІДІВ СИРОВАТКИ КРОВІ

© І. В. Ніженковська, В. П. Нароха, А. В. Бакун, Т. С. Брюзгіна

Метою роботи було вивчити вплив координаційних сполук германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1) та германію з нікотиновою та оксietiилидендифосфоновою кислотами (ОЕ-5) на жирнокислотний спектр ліпідів сироватки крові щурів.

Методи. Авторами використано метод газохроматографічного аналізу.

Результати. Досліджено вплив координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1) в дозах 70 мг/кг, 30 мг/кг, 10 мг/кг, координаційної сполуки германію з нікотиновою та оксietiилидендифосфоновою кислотами (ОЕ-5) в дозах 20 мг/кг, 10 мг/кг, 5мг/кг та нікотинової кислоти в дозах 100 мг/кг, 70 мг/кг, 30 мг/кг, 10 мг/кг, на жирнокислотний спектр ліпідів сироватки крові щурів.

Висновки. Координаційні сполуки германію з нікотиновою кислотою справляли більш виражений вплив, ніж нікотинова кислота, на співвідношення жирних кислот в сироватці крові тварин збільшуючи вміст ненасичених жирних кислот та знижуючи вміст насичених жирних кислот. Тому перспективним є подальше вивчення запропонованих сполук як потенційних препаратів для профілактики захворювань серцево-судинної системи

Ключові слова: германій, нікотинова кислота, жирні кислоти, ліпіди, бісфосфонати, сироватка крові, дозування

1. Вступ

Потреба у вирішенні однієї з сучасних проблем медицини – профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи різного генезу вимагає пошуку та вивчення нових сполук, які можуть стати основою для створення ефективних лікарських засобів. Одним з напрямків розвитку досліджень в галузі розробки перспективних препаратів є вивчення комплексів металів з органічними біолігандами, терапевтична ефективність яких доволі часто перевищує таку самого органічного ліганду [1].

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

Фармакотерапія за участю метаболітичних препаратів вважається адаптивною і сприяє перебудові та відновленню біохімічних процесів та спряжених стру-

ктур, тому застосування в клініці препаратів, що містять вітамінні складові з лікувальною метою вважають одним із перспективних напрямків фармакотерапії.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

На вибір ліганду для координації з германієм, з нашої точки зору, може впливати багатофакторність порушень при патологічних процесах. Нікотинова кислота (ніацин) використовується для лікування серцево-судинних захворювань і була першим препаратом, який продемонстрував здатність знижувати розвиток ускладнень та смертність у хворих, які перенесли інфаркт міокарду [2], а відкриття у ХХІ сторіччі окремого ніацин-чутливого рецептору GPR109A відкриває нові межі для розуміння механізму дії даного лікарського засобу. Для підвищення

ефективності корекції метаболічних порушень крім нікотинової кислоти в якості додаткових компонентів комплексу германію нами було обрано оксиетилдифосфонову (ОЕДФ) кислоту, представника класу бісфосфонатів. Існують дослідження, які свідчать, що бісфосфонати також можуть знижувати ризик розвитку інфаркту міокарду [3].

4. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Вищезазначене відкриває перспективи більш детального експериментального вивчення нових координатних комплексів германію з нікотиновою та оксиетилдифосфоновими кислотами в якості біолігандів для лікування та профілактики захворювань серцево-судинної системи різного генезу.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

Дослідити вплив координаційних сполук германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1), германію з нікотиновою та оксиетилдифосфоновими кислотами (ОЕ-5) та нікотинової кислоти як монопрепарату на жирнокислотний спектр ліпідів сироватки крові щурів.

6. Вклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Дослідження проводились на статевозрілих щурах лінії Вістар масою 180–220г. Догляд за тваринами (включаючи евтаназію) здійснювали згідно Директиви Європейського Союзу 2009/10/63 ЕУ про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [4]. Тварини утримувалися на звичайному збалансованому харчовому раціоні і вільному доступі до води в умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

В дослідках були використані комплекс германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1), комплекс германію з нікотиновою та оксиетилдифосфоновими кислотами (ОЕ-5) та нікотинова кислота (ніадин) ВР, порошок кристалічний (субстанція) (виробник Aarti Drugs Ltd, Індія).

Тварини методом випадкової вибірки були розділені на 11 груп по 10 тварин в кожній. Вплив МІГУ-1 вивчали у широкому діапазоні доз відповідно: 1/21 LD50 (70мг/кг маси тіла), 1/50 LD50 (30 мг/кг маси тіла)

та 1/147 LD50 (10 мг/кг маси тіла), ОЕ-5 в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг маси тіла, ніадин в дозах 100 мг/кг, 70 мг/кг, 30 мг/кг та 10 мг/кг маси тіла щоденним внутрішньоочеревинним введенням протягом двох тижнів. Контрольні тварини – щури, які не піддавались будь-яким експериментальним діям.

Жирнокислотний склад ліпідного комплексу сироватки крові досліджували газохроматографічним методом [5]. У спектрі жирних кислот (ЖК) ліпідів сироватки крові було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: із них міристинова $C_{14:0}$, пентодеканова $C_{15:0}$, пальмітинова $C_{16:0}$, маргарінова $C_{17:0}$, стеаринова $C_{18:0}$, що складають суму насичених жирних кислот (НЖК), а також олеїнова $C_{18:1}$, лінолева $C_{18:2}$, ліноленова $C_{18:3}$, арахідонова $C_{20:4}$, що складають групу ненасичених жирних кислот (ННЖК). Лінолева $C_{18:2}$, ліноленова $C_{18:3}$, арахідонова $C_{20:4}$ ЖК входять в суму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні.

Отримані результати представлено у вигляді середньоарифметичного (M) і стандартної похибки (m), з урахуванням кількісної вибірки (n). Отримані результати обробляли за допомогою U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні [6]. Відмінності вважали достовірними при $P < 0,05$.

З літератури відомо, що співвідношення фракцій ЖК в сироватці крові не є сталим і залежить від харчування та функціонального стану організму [7]. При вивченні впливу нікотинової кислоти (табл. 1) у експериментальних тварин встановлено перерозподіл ЖК спектру в бік збільшення ненасиченості до майже 57 % та зменшення НЖК до майже 43 % від загального вмісту, однак виявлені зміни не мали чіткого дозозалежного характеру. Було відмічено також достовірне зниження рівня міристинової, пентодеканової, маргарінової та пальмітинової НЖК. Однак, нікотинова кислота впливала на рівень арахідонової ЖК лише в дозі 30мг/кг, збільшуючи її вміст в 2,6 рази, в той час не виявивши достовірного впливу на рівень арахідонової кислоти в сироватці крові експериментальних тварин в дозах 10 мг/кг, 70 мг/кг та 100 мг/кг, хоча відомо, що означений фармакологічний агент може підвищувати її рівень в крові шляхом приєднання до інгібіторного HCA2-рецептору (hydroxycarboxylic acid receptor 2), також відомого як GPR109A, та змінювати профіль ліпопротеїнів плазми крові, що за певних умов сприятиме захисту організму від ускладнень з боку серцево-судинної системи [8].

Таблиця 1

Вплив нікотинової кислоти на жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові щурів ($M \pm m$; $n=10$)

ЖК, %	Контроль	НК 10 мг/кг	НК 30 мг/кг	НК 70 мг/кг	НК 100 мг/кг
міристинова $C_{14:0}$	0,9 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*
пентодеканова $C_{15:0}$	0,8 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	0,1 \pm 0,05*	0,2 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*
пальмітинова $C_{16:0}$	43,2 \pm 1,5	32,6 \pm 1,0*	26,3 \pm 1,5*	31,4 \pm 1,5*	39,7 \pm 1,5*
маргарінова $C_{17:0}$	0,9 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*
стеаринова $C_{18:0}$	9,1 \pm 0,7	10,7 \pm 1,0	9,2 \pm 0,8	11,0 \pm 1,0	11,8 \pm 0,8
олеїнова $C_{18:1}$	16,6 \pm 1,5	17,6 \pm 1,3	13,1 \pm 1,0*	17,4 \pm 1,1	18,0 \pm 1,5
лінолева $C_{18:2}$	18,2 \pm 1,3	28,6 \pm 1,5*	26,1 \pm 1,5*	27,9 \pm 1,5*	21,0 \pm 1,3
ліноленова $C_{18:3}$	0,8 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*	0,4 \pm 0,1*
арахідонова $C_{20:4}$	9,5 \pm 0,5	9,5 \pm 0,8	24,6 \pm 1,5*	11,2 \pm 1,0	8,2 \pm 0,5
Σ НЖК	54,9 \pm 1,6	44,0 \pm 1,5*	36,0 \pm 1,6*	43,2 \pm 1,8*	52,4 \pm 1,5
Σ ННЖК	45,1 \pm 1,6	56,0 \pm 1,5*	64,0 \pm 1,6	56,8 \pm 1,8*	47,6 \pm 1,5
Σ ПНЖК	28,5 \pm 1,5	38,4 \pm 1,3*	50,9 \pm 1,5	39,4 \pm 1,6*	29,6 \pm 1,3

Примітка: * – вірогідність відносно контролю ($P < 0,05$)

При дослідженні впливу координаційного комплексу германію з нікотиною кислотою (МІГУ-1) в якості ліганду в порівнянні з нікотиною кислотою (табл. 2) в тих самих дозах виявлено більш виразну, по відношенню до контролю, дію на співвідношення ЖК сироватки крові: підвищення ННЖК та зниження суми ПНЖК.

Важливим, з нашої точки зору, є достовірне підвищення відсоткового вмісту есенціальної арахідонової кислоти в 2,11–3,64 рази при введенні МІГУ-1 (табл. 2) та в 2,45–3,17 рази при введенні ОЕ-5 (табл. 3). Крім цього, запропоновані сполуки знижували рівень пальмітинової ЖК у тварин в 2,26–1,29 рази залежно від дози. Існують дані, що пальмітинова кислота може посилювати оксидативний стрес та апоптоз ендоплазматичного ретикулу клітин органів [9], тому зниження її вмісту за допомогою МІГУ-1, ОЕ-5 та нікотинової кислоти може попередити запалення та ураження тканин.

Механізм лікувальної дії ніацину пов'язують з його здатністю підвищувати рівень в плазмі ліпі-

дів високої щільності і знижувати рівень ліпідів низької та дуже низької щільності і ліпопротеїну а [10]. Однак, координаційні сполуки германію з нікотиною кислотою в якості ліганду в нашому експерименті виявили більш виражений вплив, ніж монопрепарат нікотинової кислоти в тих самих дозах, на співвідношення НЖК та ННЖК в сироватці крові тварин. Дане явище може бути пояснене припущенням, що органічні комплекси металів менш схильні до окиснення, а також здатні проявляти активність метал-вмісних ферментів [11]. Крім того, не виключена зміна здатності взаємодіяти з рецепторами, зокрема, збільшення ніацин-медіованої активації GPR109A, яка запускає передачу сигналу через G-білок, що призводить до зменшення продукції цАМФ, зниження активності гормон-чутливої ліпази та зменшення гідролізу тригліцеридів до вільних ЖК, що відображається на співвідношенні ЖК сироватки крові у вигляді збільшення вмісту ННЖК та зменшення вмісту ПНЖК.

Таблиця 2

Вплив комплексу германію з нікотиною кислотою (МІГУ-1) на жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові щурів ($M \pm m$; $n=10$)

ЖК, %	Контроль	МІГУ-1 10 мг/кг	МІГУ-1 30 мг/кг	МІГУ-1 70 мг/кг
міристинова $C_{14:0}$	0,9 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*	0,4 \pm 0,1*
пентодеканова $C_{15:0}$	0,8 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*	0,4 \pm 0,1
пальмітинова $C_{16:0}$	43,2 \pm 1,5	19,1 \pm 1,0*	33,9 \pm 1,5*	24,4 \pm 1,5*
маргаринава $C_{17:0}$	0,9 \pm 0,1	0,1 \pm 0,05*	0,3 \pm 0,1*	0,4 \pm 0,1*
стеаринова $C_{18:0}$	9,1 \pm 0,7	7,6 \pm 0,5	9,8 \pm 1,0	6,8 \pm 0,5*
олеїнова $C_{18:1}$	16,6 \pm 1,5	11,7 \pm 1,0*	16,1 \pm 1,5	11,6 \pm 1,0*
лінолева $C_{18:2}$	18,2 \pm 1,3	32,0 \pm 1,5*	18,8 \pm 1,3	21,0 \pm 1,5
ліноленова $C_{18:3}$	0,8 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	0,4 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1
арахідонова $C_{20:4}$	9,5 \pm 0,5	28,9 \pm 1,5*	20,1 \pm 1,3*	34,6 \pm 1,5*
Σ НЖК	54,9 \pm 1,6	27,2 \pm 1,8*	44,6 \pm 1,5*	32,4 \pm 1,8*
Σ ННЖК	45,1 \pm 1,6	72,8 \pm 1,8*	55,4 \pm 1,5*	67,6 \pm 1,8*
Σ ПНЖК	28,5 \pm 1,5	61,1 \pm 1,6*	39,3 \pm 1,3*	56,0 \pm 1,6*

Примітка. * – вірогідність відносно контролю ($P < 0,05$)

Таблиця 3

Вплив комплексу германію з нікотиною кислотою та оксиетилідендифосфоновою кислотою (ОЕ-5) на жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові щурів ($M \pm m$; $n=10$)

ЖК, %	Контроль	ОЕ-5 5 мг/кг	ОЕ-5 10 мг/кг	ОЕ-5 20 мг/кг
міристинова $C_{14:0}$	0,9 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1*
пентодеканова $C_{15:0}$	0,8 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*
пальмітинова $C_{16:0}$	43,2 \pm 1,5	24,2 \pm 1,5*	30,2 \pm 1,5*	24,0 \pm 1,0*
маргаринава $C_{17:0}$	0,9 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1*
стеаринова $C_{18:0}$	9,1 \pm 0,7	8,5 \pm 0,5	7,4 \pm 0,5	7,1 \pm 0,5
олеїнова $C_{18:1}$	16,6 \pm 1,5	12,9 \pm 1,0*	12,4 \pm 1,0*	11,8 \pm 1,0*
лінолева $C_{18:2}$	18,2 \pm 1,3	27,4 \pm 1,5*	25,6 \pm 1,3*	26,1 \pm 1,5*
ліноленова $C_{18:3}$	0,8 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	0,3 \pm 0,1*	0,2 \pm 0,1*
арахідонова $C_{20:4}$	9,5 \pm 0,5	26,2 \pm 1,5*	23,5 \pm 1,5*	30,1 \pm 1,3*
Σ НЖК	54,9 \pm 1,6	33,3 \pm 1,8*	38,2 \pm 1,5*	31,8 \pm 1,8*
Σ ННЖК	45,1 \pm 1,6	66,7 \pm 1,8*	61,8 \pm 1,5*	68,2 \pm 1,8*
Σ ПНЖК	28,5 \pm 1,5	53,8 \pm 1,6*	49,4 \pm 1,3*	56,4 \pm 1,6*

Примітка: * – вірогідність відносно контролю ($P < 0,05$)

Отже, серед шляхів створення нових препаратів для профілактики захворювань серцево-судинної системи розробка речовин на основі координації металу германію з такими органічними лігандами, як нікотинова кислота, що веде до зменшення токсичності та збільшення біологічної активності комплексу відносно його неорганічної солі [12], є актуальним та перспективним.

7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Вивчено вплив на жирнокислотний спектр ліпідів сироватки крові щурів нікотинової кислоти в дозах 100 мг/кг, 70 мг/кг, 30 мг/кг, 10 мг/кг, а також координаційної сполуки германію з нікоти-

новою кислотою (70 мг/кг, 30 мг/кг, 10 мг/кг) та координаційної сполуки германію з нікотиновою та оксиетилдендифосфоновою кислотами (20 мг/кг, 10 мг/кг, 5 мг/кг) при щоденному внутрішньоочеревинному введенні протягом двох тижнів. Встановлено, що координаційні сполуки германію з нікотиновою кислотою справляли більш виражений вплив, ніж нікотинова кислота як монопрепарат, на ЖК спектр сироватки крові експериментальних тварин, який виражався у збільшенні вмісту ННЖК та зниженні вмісту НЖК. Тому, з нашої точки зору, перспективним є подальше вивчення запропонованих сполук як потенційних препаратів для профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи.

Література

1. Jiang, J. Synthesis and synergetic effects of chrysin-organogermanium (IV) complex as potential antioxidant [Text] / J. Jiang, S. Yao, H.-H. Cai, P.-H. Yang, J. Cai // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2013. – Vol. 23, Issue 20. – P. 5727–5732. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.07.073
2. Lavigne, P. M. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: A systematic review and meta-regression [Text] / P. M. Lavigne, R. H. Karas // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, Issue 4. – P. 440–446. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.030
3. Wolfe, F. Bisphosphonate use is associated with reduces risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis [Text] / F. Wolfe, M. Bolster, C. O'Connor, K. Michaud, K. W. Lyles, C. S. Colon-Emeric // Journal of Bone and Mineral Research. – 2013. – Vol. 28, Issue 5. – P. 984–991. doi: 10.1002/jbmr.1792
4. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [Электронный ресурс]. – 1991. – Режим доступа: <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>
5. Ніженковська, І. В. Вплив нікотинової кислоти та комплексу германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1) на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів та гепатоцитів щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю [Текст] / І. В. Ніженковська, І. Й. Сейфулліна, В. П. Нароха, О. А. Чебаненко, О. В. Кузнецова, О. Е. Марцинко, Т. С. Брюзгіна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – Т. 1, № 42. – С. 68–75.
6. Петри, А. Наглядная статистика в медицине [Текст]: уч. пос. / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 143 с.
7. Котюжинская, С. Г. Сравнительная характеристика состояния липидтранспортной системы [Текст] / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко, В. Л. Ваксюк, К. О. Шарипов, А. А. Киргизбаева // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 1. – С. 470–474.
8. Heemskerk, M. M. Prolonged niacin treatment leads to increased adipose tissue PUFA synthesis and anti-inflammatory lipid and oxylipin plasma profil [Text] / M. M. Heemskerk, H. K. Dharuri, S. A. A. van den Berg, H. S. Jonasdottir, D.-P. Kloos, M. Giera et. al. // The Journal of Lipid Research. – 2014. – Vol. 55, Issue 12. – P. 2532–2540. doi: 10.1194/jlr.m051938
9. Zhang, Y. Effect of α -linolenic acid on endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of palmitic acid lipotoxicity in primary rat hepatocytes [Text] / Y. Zhang, X. Yang, H. Shi, L. Dong, J. Bai // Lipids in Health and Disease. – 2011. – Vol. 10, Issue 1. – P. 122. doi: 10.1186/1476-511x-10-122
10. Carlson, L. A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid [Text] / L. A. Carlson, A. Hamsten, A. J. Asplund // Journal of Internal Medicine. – 1989. – Vol. 226, Issue 4. – P. 271–276. doi: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb01393.x
11. Kostyuk, V. A. Experimental evidence that flavonoid metal complexes may act as mimics of superoxide dismutase [Text] / V. A. Kostyuk, A. I. Potapovich, E. N. Strigunova, T. V. Kostyuk, I. B. Afanas'ev // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2004. – Vol. 428, Issue 2. – P. 204–208. doi: 10.1016/j.abb.2004.06.008
12. Lee, J.-S. Oral single- and repeated-dose toxicity studies on Geranti Bio-Ge yeast, organic germanium fortified yeasts, in rats [Text] / J.-S. Lee, J.-I. Park, S.-H. Kim, S.-H. Park, S. Kang, C.-B. Park et. al. // The Journal of Toxicological Sciences. – 2004. – Vol. 25, Issue 5. – P. 541–555. doi: 10.2131/jts.29.541

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук, професор Вельчинська О. В.
Дата надходження рукопису 24.11.2016*

Ніженковська Ірина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601

Нароха Віолетта Петрівна, асистент, кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601

Бакун Анастасія Віталіївна, кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601

Брюзгіна Тетяна Семенівна, кандидат технічних наук, провідний науковий співробітник, НДІ Експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601